

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-262768

(43)Date of publication of application : 12.10.1993

(51)Int.Cl.

C07D471/04  
 A61K 31/435  
 A61K 31/435  
 A61K 31/435  
 A61K 31/435  
 A61K 31/435  
 A61K 31/435

(21)Application number : 04-328030

(71)Applicant : MERCK PATENT GMBH

(22)Date of filing : 08.12.1992

(72)Inventor : MEDERSKI WERNER  
 JURASZYK HORST DR  
 BEIER NORBERT  
 SCHELLING PIERRE  
 LUES INGEORG  
 MINCK KLAUS-OTTO DR

(30)Priority

Priority number : 91 4140519

Priority date : 09.12.1991

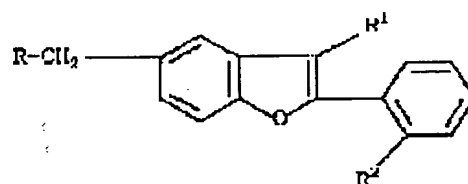
Priority country : DE

## (54) BENZOFURANS

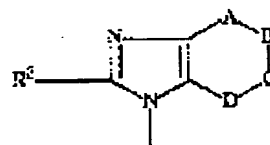
(57)Abstract:

PURPOSE: To provide novel benzofurans that have antagonistic activity to angiotensin II and are useful for the treatment of hypertension, aldosteronism and cardiac failure.

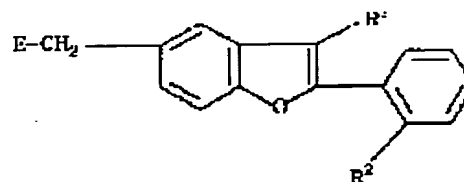
CONSTITUTION: The compd. of formula I [R is a group of formula II (R3 is H, a 1-8C alkyl, alkenyl, etc.; -A-B-C-D- is -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-N=CH-, etc.); R1 is H, a Hal, COOH, CONH2, CHO, etc.; R2 is H, COOH, COOR3 CN, NO2, NH2, etc.]. For example, the compd. of the formula I of 2-butyl-7- methyl-3-(2-(2-(1H-tetrazole-5-yl)phenyl)benzofuran-5-ylmethyl)-3Himidazo [4,5- b]pyridine is obtd. by reacting a compd. of formula III (E is Cl, Br, I, free OH, etc.), a with a compd. of formula H-R.



I



II



III

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-262768

(43)公開日 平成5年(1993)10月12日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 D 471/04

A 6 1 K 31/435

識別記号 庁内整理番号

1 0 7 E 8829-4C

ABL

ABN

ABS

ABU

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数8(全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平4-328030

(22)出願日

平成4年(1992)12月8日

(31)優先権主張番号 P 4 1 4 0 5 1 9 / 6

(32)優先日 1991年12月9日

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(71)出願人 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ

ト ベシュレンクテル ハフツング

MERCK PATENT GESELL

SCHAFT MIT BESCHRAN

KTER HAFTUNG

ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシ

ュタット フランクフルター シュトラ

セ 250

(74)代理人 弁理士 若林 忠

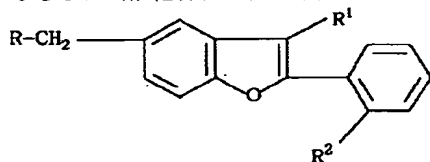
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゾフラン類

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 アンギオテンシンⅠⅠに対する拮抗的性質を有し、高血圧、アルドステロン症および心不全の治療に用いることができる、ベンゾフランを提供する。

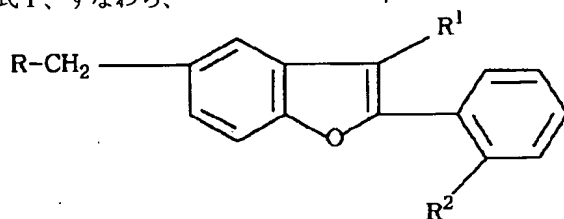
【構成】 次式のベンゾフランおよびその塩、それらの調製法ならびに当該化合物を含む薬剤調製物。



(式中、Rはたとえば3位でメチレン基に結合する3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン環、3H-イミダゾ〔4, 5-c〕ピリジン環でありR<sup>1</sup>はH、ハロゲン、COOH、CONH<sub>2</sub>、CN、CHO、NH<sub>2</sub>、テトラゾール-5-イル; R<sup>2</sup>はH、COOR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル等)、CN、NO<sub>2</sub>、テトラゾール-5-イル等である。)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式I、すなわち、

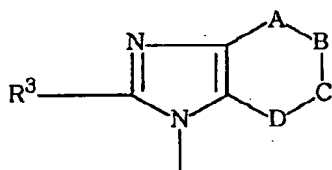


I

(式中、

Rは、下記一般式、すなわち、

【化2】



であり、

R¹は、H、Hal、COOH、CONH₂、CHO、C  
N、NH₂またはテトラゾール-5-イルであり、R²は、H、COOH、COOR³、CN、NO₂、N  
H₂、NHCOCF₃、NHCO₂CF₃またはテトラゾール-5-イルであり、

R³は、Hまたはそれぞれ6個までのC原子を有するアルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、

R⁴は、H、1~6個のC原子を有するアルキルまたはそれぞれ「アルキル」部分に1~6個のC原子を有するシアノアルキル、R⁵OOC-アルキル、テトラゾール-5-イルアルキルまたはAr-アルキルであり、  
 -A-B-C-D-は、-CH=CH-CH=N-、-CH=CH-N=CH-、-CH=N-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH=CH-CO-NR⁴-、-CH=CH-NR⁴-CO-、-CO-NR⁴-CH=CH-または-NR⁴-CO-CH=CH-基のひとつであり（ただし、-CH基のH原子は1~6個のC原子を有するアルキル、Hal、COOR³、CNおよび/またはテトラゾール-5-イルで置換することができる）、  
 Arは、置換されない、またはHal、R³、CF₃、C※

10※OOH、COOR³、CN、OR³、NO₂、NH₂、NH  
COCF₃、NHCO₂CF₃またはテトラゾール-5-イルで一基または二基置換されたフェニルであり、そしてHalは、F、Cl、BrまたはIである）の新規のベンゾフランおよびそれらの塩。

【請求項2】 a) 2-ブチル-7-メチル-3-(2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン。

b) 2-エチル-5,7-ジメチル-3-(2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン。

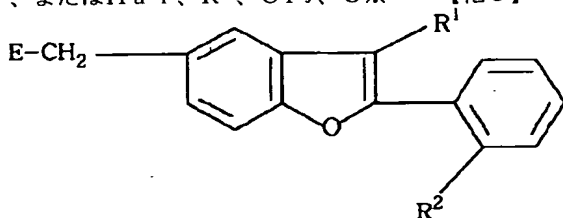
c) 2-ブチル-5-(2-カルボキシベンジル)-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-3-(2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン。

d) 2-ブチル-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-3-(2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン。

e) 2-ブチル-5-カルボキシメチル-4,5-ジヒドロ-4-オキソ-3-(2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン。

【請求項3】 請求項1に記載の一般式Iのベンゾフランおよびそれらの塩の調製法であって、次のように特徴づけられる。すなわち、一般式II、すなわち

【化3】



II

(式中、

Eは、Cl、Br、I、遊離のOH基または反応性を獲得するように機能的に修飾されたOH基、およびR¹およびR²は、請求項1に定義された通りである）の化合

物を一般式III、すなわち、

H-R

III

(式中、

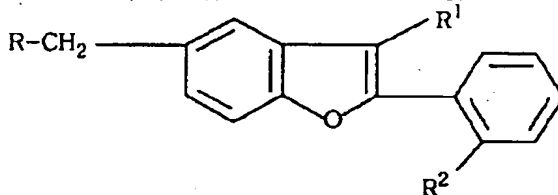
Rは請求項1に定義の通りである）と反応させること、

または、一般式 I の化合物をその反応性誘導体の一つから加溶媒分解剤または水素添加分解剤による処理によって遊離させること、

および/または一般式 I の化合物中の一つまたはそれ以上の基  $R^1$ 、 $R^2$  および/または R を一つまたはそれ以上の他の基  $R^1$ 、 $R^2$  および/または R に変換すること、および/または一般式 I の塩基または酸をその塩の一つに変換する。

【請求項 4】 請求項 1 に記載の一般式 I の化合物および/または生理学的に容認できるその酸付加塩を少なくとも一つの固体、液体または半固体賦形剤または補助剤とともに適当な投薬成形物に組み込むことを特徴とする、薬剤調製物の製造方法。

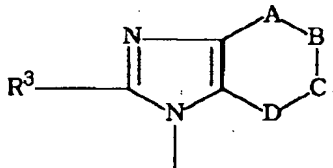
【請求項 5】 請求項 1 に記載の一般式 I の化合物の少なくとも一つおよび/または生理学的に容認できるその\*



(式中、R は、下記一般式、すなわち、

【0003】

【化 5】



であり、 $R^1$  は、H、Hal、COOH、CONH<sub>2</sub>、C 30  
HO、CN、NH<sub>2</sub> またはテトラゾール-5-イルであり、 $R^2$  は、H、COOH、COOR<sup>3</sup>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCOCF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> またはテトラゾール-5-イルであり、 $R^3$  は、H またはそれぞれ 6 個までの C 原子を有するアルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、 $R^4$  は、H、1~6 個の C 原子を有するアルキルまたはそれぞれ「アルキル」部分に 1~6 個の C 原子を有するシアノアルキル、 $R^5$  OOC-アルキル、テトラゾール-5-イルアルキルまたは Ar-アルキルであり、-A-B-C-D- は、-CH=CH-C 40  
H=N-、-CH=CH-N=CH-、-CH=N-C  
H=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH=CH  
-CO-NR<sup>4</sup>-、-CH=CH-NR<sup>4</sup>-CO-、-C  
O-NR<sup>4</sup>-CH=CH- または -NR<sup>4</sup>-CO-CH=CH- 基のひとつであり (ただし、-CH 基の H 原子は 1~6 個の C 原子を有するアルキル、Hal、COOR<sup>3</sup>、CN および/またはテトラゾール-5-イルで置換することができる)、Ar は、置換されない、または Hal、R<sup>3</sup>、CF<sub>3</sub>、COOH、COOR<sup>3</sup>、CN、O- 50  
R<sup>3</sup>、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCOCF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ま

\* 酸付加塩を含むことを特徴とする、薬剤調製物。

【請求項 6】 疾病コントロールのための、請求項 1 に記載の一般式 I の化合物および生理学的に容認できるそれらの酸付加塩。

【請求項 7】 請求項 1 に記載の一般式 I の化合物および/または生理学に容認できるそれらの酸付加塩の、薬剤調整のための使用。

【請求項 8】 請求項 1 に記載の一般式 I の化合物および/または生理学に容認できるそれらの酸付加塩の、疾病コントロールにおける使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、一般式 I、すなわち、

【0002】

【化 4】

またはテトラゾール-5-イルで一基または二基置換されたフェニルであり、そして Hal は、F、Cl、Br または I である) の新規のベンゾフランおよびそれらの塩に関する。

【0004】

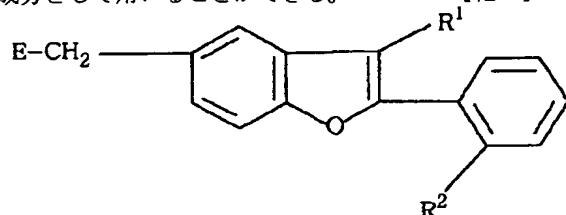
【従来の技術】 同様の化合物は、欧州特許出願 A2-0 430 709 から既知であるが、それらはベンゾフラン環の代わりにベンゾチオフェン環を、R 基の代わりに置換されたまたは置換されないイミダゾリル基を含む。

【0005】 本発明の目的は、有益な性質を有する新規の化合物、とくに医薬物の調製のために使用できる新規の化合物を見出すことにあった。

【0006】 一般式 I の化合物およびそれらの塩は、良好な耐性ととともにきわめて有益な薬理学的性質を有することが見出された。とくに、それらはアンギオテンシン II に対して拮抗的性質を有し、したがって、アンギオテンシン II 依存性高血圧症、アルドステロン症および心不全、さらに中枢神経系障害の治療に用い得る。これらの効果は、US 特許 4 880 804 および国際特許出願 91/14369 に記載の方法および A. T. Chiu ら (J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874, 1989) および P. C. Wong ら (同上, 252, 719-725, 1990、ラットを用いたインビボ実験) によって記載されている従来のインビトロまたはインビボ法で決定することができる。

【0007】 一般式 I の化合物は、人間医学および獣医学において、とくに心臓、循環および血管系疾患、とくに緊張亢進、心不全およびアルドステロン過剰症、さらには血管および心臓の肥大および肥厚、狭心症、心不全、出血性発作、血管形成術またはバイパス手術後の再

狭窄、アテローム性動脈硬化症、眼底高血圧、緑内障、筋萎縮、高尿酸血症、腎不全などの腎機能障害、糖尿病性ネプロパシーまたは糖尿病性網膜症などの糖尿病併発症、乾癬、女性性器におけるアンジオテンシンⅠⅠ誘発性障害、痴呆、健忘症、記憶機能障害などの認知障害、恐怖感、鬱および/または癲癇の予防および/または治療のための薬剤活性成分として用いることができる。 \*



II

(式中、Eは、Cl、Br、I、遊離のOH基または反応性を獲得するように機能的に修飾されたOH基、およびR¹およびR²は、請求項1に定義された通りである)の化合物を一般式ⅠⅠⅠ、すなわち、

H-R ⅠⅠⅠ

(式中、Rは、請求項1に定義の通りである)と反応させること、または、一般式Ⅰの化合物をその反応性誘導体の一つから加溶媒分解剤または水素添加分解剤による処理によって遊離させること、および/または一般式Ⅰの化合物中の一つまたはそれ以上の基R¹、R²および/またはRを一つまたはそれ以上の他の基R¹、R²および/またはRに変換すること、および/または一般式Ⅰの塩基または酸をその塩の一つに変換する。

【0010】上記および下記において、とくに記載がない限り、基またはパラメーターR、R¹~R⁴、-A-B-C-D-、Ar、HalおよびEは一般式ⅠおよびⅠⅠに定義された通りである、上記の一般式において、「アルキル」は1~6、好ましくは1、2、3または4個のC原子を有する。「アルキル」は、好ましくは、メチル、あるいはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、あるいはペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1、1-、1、2-または2、2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または4-メチルペンチル、1、1-、1、2-、1、3-、2、2-、2、3-または3、3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピルまたは1、1、2-または1、2、2-トリメチルプロピルである。アルケニルは、好ましくはビニル、プロポ-1-エニル、プロポ-2-エニルまたはブト-1-エニル、あるいはペント-1-エニルまたはヘキソ-1-エニルである。アルキニルは、好ましくはエチニル、プロポ-1-イニルまたはプロポ-2-イニル、あるいはブト-1-イニル、ペント-1-イニルまたはヘキソ-1-イニルである。

\*【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、一般式Ⅰの化合物およびそれらの塩ならびにこれらの化合物およびそれらの塩の調製法に関し、調製法は次のように特徴づけられる。すなわち、一般式ⅠⅠ、すなわち

【0009】

【化6】

【0011】Halは好ましくは、F、ClまたはBr、あるいはIである。

【0012】Rは、1H-または3H-イミダゾ[4、5-b]ピリジンに由来する基または1H-または3H-イミダゾ[4、5-c]ピリジンに由来する基であり、より詳細には、(a) 2-R³-3H-イミダゾ[4、5-b]ピリジン-3-イル(-A-B-C-D-が-CH=CH-CH=N-の場合)、(b) 2-R³-3H-イミダゾ[4、5-c]ピリジン-3-イル(-A-B-C-D-が-CH=CH-N=CH-の場合)、(c) 2-R³-1H-イミダゾ[4、5-c]ピリジン-1-イル(-A-B-C-D-が-CH=N-CH=CH-の場合)、(d) 2-R³-1H-イミダゾ[4、5-b]ピリジン-1-イル(-A-B-C-D-が-N=CH-CH=CH-の場合)、(e) 2-R³-4-R⁴-4、5-ジヒドロ-5-オキソ-3H-イミダゾ[4、5-b]ピリジン-3-イル(-A-B-C-D-が-CH=CH-CO=NR⁴-の場合)、(f) 2-R³-5-R⁴-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ[4、5-c]ピリジン-3-イル(-A-B-C-D-が-CH=CH-NR⁴=CH-の場合)、(g) 2-R³-5-R⁴-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-1H-イミダゾ[4、5-c]ピリジン-3-イル(-A-B-C-D-が-CO-NR⁴-CH=CH-の場合)、(h) 2-R³-4-R⁴-4、5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-イミダゾ[4、5-b]ピリジン-3-イル(-A-B-C-D-が-NR⁴-CO-CH=CH-の場合)、である。

【0013】ここで-A-B-C-D-基において、C原子上に位置するH原子はアルキル(好ましくはメチル)、Hal(好ましくはFまたはCl)、COOR⁵(好ましくはCOOH、COOCH₃またはCOOC₂H₅)、CNおよび/またはテトラゾール-5-イルにで置換することができる。好ましい置換基は、CH₃およびCOOHである。好ましくは、これらH原子の一つま

たは二つのみが上記の置換基の一つによって置換される。

【0014】したがって、一般式Iの化合物は、一般式Ia~Ihの化合物を含み、ここでRはそれぞれ(a)~(h)において定義した通りである。一般式IaおよびIfの化合物が好ましい。

【0015】R<sup>1</sup>基は、好ましくはHまたはBrである。

【0016】R<sup>2</sup>基は、好ましくはCN、あるいは好ましくはテトラゾール-5-イル、COOH、COOCH<sub>3</sub>、COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>またはNH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

【0017】R<sup>3</sup>基(Hでなければ)は、好ましくは鎖状であり、好ましくはそれぞれ2~6個のC原子を有するアルキルまたはアルケニル、とくにブチル、あるいはエチルまたはプロピルまたはペンチル、ヘキシル、アリルまたはプロポ-1-エニル、あるいはブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ヘキソ-1-エニル、エチニル、プロポ-1-イニル、ブト-1-イニル、ペント-1-イニルまたはヘキソ-1-イニルである。

【0018】R<sup>4</sup>基は、好ましくはH、または好ましくはアルキル(とくにCH<sub>3</sub>)、シアノアルキル(とくにシアノメチル、2-シアノエチル、3-シアノプロピル)AOC-アルキル(とくにメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル)、カルボキシアルキル(とくにカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル)またはテトラゾール-5-イルアルキル[とくにテトラゾール-5-イルメチル、2-(テトラゾール-5-イル)エチル、3-(テトラゾール-5-イル)プロピル]であり、それぞれの基は全て、好ましくは、全部で6個までのC原子を含むことができる。また、R<sup>4</sup>基は、好ましくは、7~11個のC原子を有するAr-アルキルであり、とくにベンジル、1-または2-フェニルエチルまたは1-、2-または3-フェニルプロピル、1-、2-、3-または4-フェニルブチル、o-、m-またはp-フルオロベンジル、(好ましくは)o-、m-またはp-クロロベンジル、o-、m-またはp-プロモベンジル、o-、m-またはp-メチルベンジル、o-、m-またはp-トリフルオロメチルベンジル、o-、m-またはp-メトキシカルボニルベンジル、o-、m-またはp-エトキシカルボニルベンジル、(好ましくは)o-、m-またはp-シアノベンジル、o-、m-またはp-カルボキシベンジル、o-、m-またはp-ニトロベンジル、(好ましくは)o-、m-またはp-アミノベンジルまたは(好ましくは)o-、m-またはp-(テトラゾール-5-イル)ベンジルである。一般式Iの化合物は、一つまたはそれ以上の対掌性中心を有することができ、したがって、異なる型で存在することができる

(光学活性または光学不活性)。一般式Iはこれらの型

すべてを含む。

【0019】したがって、本発明はとくに、該基の少なくとも一つが上記された好ましい意味の一つを有する一般式Iのこれら化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい群を次の部分一般式Ii、Ij、Iai~IhiおよびIaj~Ihjで示することができるが、これらは、一般式IおよびIa~Ihに対応し、かつより詳細に記述されていない基は一般式IおよびIa~Ihに定義された通りの化合物、式中でR<sup>1</sup>がHであることを除いては一般式IおよびIa~Ihに対応する一般式IiおよびIai、Ibi、Ici、Idi、Iei、Ifi、IgiおよびIhiの化合物、および式中でR<sup>2</sup>がCNまたは(好ましくは)テトラゾール-5-イルであることを除いては一般式I、Ia~IiおよびIai~Ihiに対応する一般式IjおよびIaj、Ibj、Icj、Idj、Iej、Ifj、Igj、Ihj、Iij、Iaij、Ibij、Icij、Idij、Ieij、Ifij、IgijおよびIhijの化合物、である。

【0020】好ましい化合物の他の選択される群は、R<sup>1</sup>がH、R<sup>2</sup>がテトラゾール-5-イル、R<sup>3</sup>が2~4個のC原子を有するアルキル、および-A-B-C-D-が-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=N-、-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C(CH<sub>3</sub>)=N-、-CH=CH-N(o-HOOC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CO-、-CH=CH-NH-CO-または-CH=CH-N(CH<sub>2</sub>COOH)-CO-である、一般式Iを有する。

【0021】一般式Iの化合物およびまたそれらの調製のための出発材料は、さらに、文献に記載の既知の方法(例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie(Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart、とくに欧州特許出願A2-0 430 709および米国特許4 880 804に見られる標準法)によって既知であって該反応に適しているような反応条件下で調製されるが、ここでは詳述されていない既知の変法を利用することもまた可能である。

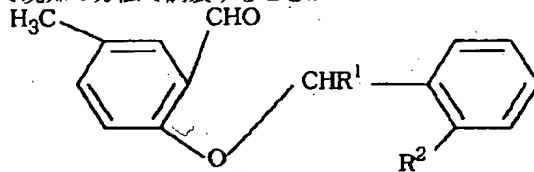
【0022】必要であれば、出発材料をまた、反応混合物から分離することなく直ちにさらに反応させて一般式Iの化合物を得るようにその場で形成させることもできる。一般式Iの化合物は、好ましくは一般式IIの化合物を一般式IIIの化合物と反応させることによって得ることができる。

【0023】一般式IIの化合物において、Eは好ましくはCl、Br、Iまたは反応性を獲得するように機能的に修飾されているOH基、例えば、1~6個のC原子を有するアルキルスルホニルオキシ(好ましくはメチルスルホニルオキシ)または6~10個のC原子を有するアリールスルホニルオキシ(好ましくはフェニルまたはp-トリル-スルホニルオキシ)である。

【0024】IIのIIIとの反応は、CH<sub>3</sub>ONaま

たはCH<sub>3</sub>OHなどのアルコール中のtert-ブチルカリウムなどのアルカリ金属アルコラート、またはNaHなどのアルカリ金属水素化物またはジメチルホルムアミド(DMF)中のアルカリ金属アルコラートによる、塩基との処理によって最初にIIIを塩に変換し、次いで該塩をDMFまたはジメチルアセトアミドなどのアミド、またはジメチルスホキシド(DMSO)などのスルホキシドなどの不活性溶媒中で適宜に-20~100℃、好ましくは10~30℃の温度でIIと反応させることによって適宜に行われる。他の適当な塩基は、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などのアルカリ金属炭酸塩、またはNaHCO<sub>3</sub>またはKHCO<sub>3</sub>などのアルカリ金属炭酸水素塩などがある。

【0025】出発材料のいくつか、とくに一般式IIIの化合物、は既知である。既知でない場合には、それらは既知の物質と同様にして既知の方法で調製することが\*



水を除去して環化して(例えばNaH/DMFを用いる)対応する3-R<sup>1</sup>-2-(2-R<sup>2</sup>-フェニル)-5-メチルベンゾフラン(Eの代わりにHを有する一般式II)を得て、臭素化することによって得られる(例えばN-ブロモスクシンイミドを用いる)。

【0029】一般式Iの化合物はまた、加溶媒分解(例えば加水分解)または水素添加分解剤による処理によってその反応性誘導体の一つから遊離することができる。

【0030】このように、既述した方法の一つを用いて、一般式Iを有するがテトラゾール-5-イル基が1-位置で機能的に修飾されたテトラゾール-5-イル基で置換されている化合物を調製することが可能である

(保護基によって保護されている)。適当な保護基の例としては、不活性溶媒またはエーテル/塩化メチレン/メタノールなどの溶媒混合物中でHClまたは蟻酸を用いて切断され得るトリフェニルメチル、水/THF中でNaOHを用いて切断され得る2-シアノエチル、およびエタノール中でH<sub>2</sub>/ラネーニッケルを用いて切断され得るp-ニトロベンジルがあげられる(欧州特許出願A2 0 291 969を参照されたい)。

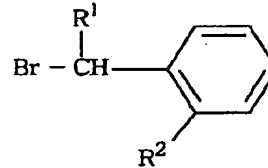
【0031】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および/またはR基の一つまたはそれ以上を他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および/またはR基に変換することによって一般式Iの一つの化合物を一般式Iの他の化合物に変換することもまた可能であり、この変換は例えば、ニトロ基をアミノ基に還元することによって(例えば、メタノールまたはエタノールなどの不活性溶媒中でラネーニッケル上で水素添加を行う)、および/または遊離のアミノおよび/または水酸基を機能的に修飾する、および/または機能的に修飾したアミノおよび/ま

\* できる。

【0026】一般式IIの化合物は新規である。一般式II(E=Br)の化合物は、例えば、5-メチルサリシアルデヒドの一般式IVのα-R<sup>1</sup>-2-R<sup>2</sup>-ベンジルブロミドとの反応によって一般式Vのα-R<sup>1</sup>-2-R<sup>2</sup>-ベンジルーテルを得て、

【0027】

【化7】



IV

【0028】

【化8】

V

たは水酸基を加溶媒分解または水素添加分解によって遊離させる、および/またはハロゲン原子をCN基で置換する(例えば、シアン化銅(I)を用いる反応によって)、および/またはニトリル基をCOOH基に加水分解するか、ニトリル基を、例えばN-メチルピロリドン中のアジ化ナトリウムまたはトルエン中のトリメチル錫など、アジ化水素酸誘導体を用いてテトラゾリル基に変換することによって行われる。

【0032】このように、例えば、塩化メチレンまたはTHFなどの不活性溶媒中で、および/またはトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基の存在下で-60~+30℃の温度で、遊離のアミノ基は従来の方法で酸塩化物または無水物を用いてアシル化を、また、遊離の水酸基および/またはNH基は置換しないあるいは置換したアルキルまたはハロゲン化Ar-アルキルを用いてアルキル化を、それぞれ行うことができる。R<sup>1</sup>=HであるR基のR<sup>1</sup>がH以外である他のR基への変換は、重要である。この反応は、好ましくは、溶媒としてDMF、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-オキシヘキサヒドロピリミジンまたはヘキサメチルホスホトリアミドなどの酸アミド、メタノールまたはtert-ブタノールなどのアルコール、THFなどのエーテル、または塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素、またはこれらの混合物中で、および/またはナトリウムメチラートまたはカリウムtert-ブチラートなどのアルカリ金属アルコラート、水素化ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属水素化物、炭酸ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウムまたはカリウムなどの重炭酸塩、またはトリエチルアミンまたはエ

チルジイソプロピルアミンなどの三級アミンの存在下で、約 $-30 \sim +200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で行われる。

【0033】必要であれば、一般式Iの化合物における機能的に修飾されたアミノおよび/または水酸基を、従来の方法を用いて加溶媒分解または水素添加分解することによって遊離することができる。このように、例えば、 $\text{NHCOF}$ 、または $\text{COOR}^3$ 基（ここで $\text{R}^3$ はH以外である）を含む一般式Iの化合物を、代わりに $\text{NH}_2$ または $\text{HOOC}$ 基を含む一般式Iの対応する化合物に変換することができる。エステル基は、例えば $\text{NaOH}$ または $\text{KOH}$ を用いて水、水/THFまたは水/ジオキサン中で $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で鹸化することができる。

【0034】一般式I（ $\text{R}^1$ および/または $\text{R}^2 = \text{CN}$ ）のニトリルをアジ化水素酸誘導体と反応させて、一般式I（ $\text{R}^1$ および/または $\text{R}^2 = \text{テトラゾール-5-イル}$ ）のテトラゾールが得られる。例えば、アジ化トリメチル錫などのアジ化トリアルキル錫をトルエンのような芳香族炭化水素などの不活性溶媒中で $20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $80 \sim 140^{\circ}\text{C}$ の温度で、またはアジ化ナトリウムをN-メチルピロリドン中で約 $100 \sim 200^{\circ}\text{C}$ の温度で、用いることが好ましい、一般式Iの塩基は、酸を用いて、対応する酸付加塩に変換することができる。この反応に用い得る酸は、とくに生理学的に容認できる塩を生ずるものである。すなわち、硫酸、硝酸、塩酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、オルト燐酸などの燐酸、およびスルファミン酸などの無機酸、ならびに有機酸、とくに、脂肪族、脂環式、アル脂肪族（araliphatic）、芳香族または複素環式一塩基または多塩基カルボキシル、スルホンまたは硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンまたはエタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノスルホンおよびジスルホン酸およびラウリル硫酸などを用いることが可能である。例えばピクラートなどの生理学的に容認できない塩を、一般式Iの化合物の分離および/または精製に用いることができる。

【0035】一方、 $\text{COOH}$ またはテトラゾリル基を含む一般式Iの化合物を、塩基（例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウムまたは炭酸ナトリウムもしくはカリウムなど）を用いて対応する金属塩、とくにアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩に、または対応するアンモニウム塩に変換することができる。テトラゾリル誘導体のカリウム塩がとくに好ましい。

【0036】一般式Iの新規の化合物およびそれらの生理学的に容認できる塩は、少なくとも一つの賦形剤また

は補助剤とともに、必要であれば、一つまたはそれ以上の他の活性成分とともに、適切な投薬成形物に組み入れることによって、薬剤調製物の製造に用いることができる。得られる調製物は、ヒト用または動物用医薬物として用いることができる。用い得る賦形剤は、経腸的（例えば経口や経直腸）もしくは非経腸的投与または吸入スプレーのかたちによる投与に適しており、かつ新規の化合物と反応しない有機または無機物質であって、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、三酢酸グリセリンおよび他の脂肪酸グリセリド、ゼラチン、大豆レシチン、乳糖またはデンプンなどの炭化水素、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよびセルロースなどがあげられる。錠剤、被覆錠剤、カプセル、シロップ、ジュースまたはドロップなどが、とくに経口的投与に用いられ、胃液に対して抵抗性の被覆剤または外皮剤を用いる薄膜被覆錠剤およびカプセルがとくに有用である。座剤が経直腸投与に、溶液、好ましくは油性または水性溶液、および懸濁液、乳濁液またはインプラント（implants）が非経腸的投与に用いられる。吸入スプレーとしての投与には、プロペラント混合物（例えばフッ化塩化炭化水素）中に溶解または懸濁させた活性成分を含むスプレーを用いることができる。ここで活性成分をマイクロ化したかたちで用いることは都合がよく、一つまたはそれ以上のエタノールなどの生理学的適合性溶媒を追加して存在させることが可能である。吸入溶液は、従来の吸入器を用いて投与を行うことができる。新規の化合物はまた、凍結乾燥することができ、得られる凍結乾燥物は、例えば注射用調製物の製造に用いられる。既述の調製物は、滅菌ができ、および/または、保存料、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響する塩、緩衝性物質および着色剤および/または風味剤などの補助剤を含むことができる。必要であれば、これらは、例えば一つまたはそれ以上のビタミン、利尿剤または消炎剤などの、一つまたはそれ以上の活性成分を含むこともまた可能である。

【0037】本発明の物質は、通常、既知の市販の他の調製物と同様にして、ただし、とくに米国特許4 880 804に記載の化合物と同様にして、好ましくは用量単位当り約 $1 \text{ mg} \sim 1 \text{ g}$ 、とくに $50 \sim 500 \text{ mg}$ 、が投与される。日用量は、好ましくは約 $0.1 \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重、とくに $1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重である。しかし、それぞれの個々の患者の特定の用量は、きわめて広範囲の種々の要因、例えば、使用される特定の化合物の効能、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食餌、投与時間および方法、排泄回数、併用薬剤および治療対象の特定疾患の軽重などによって異なる。経口投与が好ましい。

【0038】上記および下記において全ての温度は摂氏で示される。以下の実施例において、「従来法による精製」とは、必要であれば水を加え、最終製品の構成によ



って必要であればpHを2~10に調製して、抽出を酢酸エチルまたは塩化メチレンを用いて行い、有機相を分離して、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、蒸発させてからシリカゲル上でのクロマトグラフィーおよび/または結晶化によって精製することを意味する。MS (FAB) = マススペクトル (高速原子衝撃法によって得られる)。

【0039】

【実施例】

実施例1

0.23gのNaの20mlのメタノール溶液を、3.2gの2-ブチル-1 (または3) H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンの75mlのメタノール溶液に15分間かけて滴下して加える。混合物をさらに30分間20℃で攪拌して蒸発させて、残滓を20mlのDMFに溶解して、3.45gの5-ブロモメチル-2- (2-メトキシカルボニルフェニル) ベンゾフランの10mlのDMF溶液に0℃で攪拌しながら滴下して加える。混合物を20℃で16時間攪拌して、蒸発させて、従来の方法で精製して、シリカゲル上でクロマトグラフして、2-ブチル-3- (2- (2-メトキシカルボニルフェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンが得られる。

【0040】 実施例2

(a) 1.89gの2-ブチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (融点75~76℃) を60mlのDMFに溶解して、1.44gの炭酸カリウムを-10~-14℃で加えて、混合物を-14℃で40分間攪拌して、5.97gの5-ブロモメチル-2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン (「A」) の120mlのDMF溶液に滴下して加える。次いで、混合物を-14℃でさらに2時間、20℃で16時間攪拌し、蒸発させて、水/酢酸エチルで精製する。クロマトグラフィーを最初は塩化メチレン/メタノール (98:2)、次いでトルエン/酢酸エチル (8:2) で行った後、2-ブチル-7-メチル-3- (2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンが得られる。Rf=0.61 (塩化メチレン/メタノール97:3)、MS (FAB) = 706。出発材料「A」は次のようにして得られる。

【0041】 四塩化炭素中でのo-トルオニトリルの臭素化 (UV照射) によってo-ブロモメチルベンゾニトリル (融点69℃) を得る。これを、炭酸カリウムの存在下で5-メチルサリシルアルデヒドとアセトン中で反応させて、2- (o-シアノベンジルオキシ) -5-メチルベンズアルデヒド (融点99℃) を得る。DMF中のNaHでアルゴン下で20℃で環化して、2-o-シ

アノフェニル-5-メチル-ベンゾフラン (融点112~113℃) を得、これを沸騰トルエン中でアジ化トリメチル錫を用いて2-o- (1-トリメチルスタニル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル-5-メチルベンゾフラン [融点289℃分解] に変換する。保護基をHClを用いてメタノール/エーテル中で切断すると、2- [2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -5-メチルベンゾフランが得られ、これはトリフェニルクロロメタンを用いて塩化メチレン中でトリエチルアミンの存在下で粗製品の状態で2- [2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] -5-メチルベンゾフラン (融点167℃) に変換される。N-ブロモスクシンイミドを用いる臭素化によって「A」 (融点169℃) が得られる。

【0042】 (b) (a) で得られた産物 (Rf=0.61, 1g) を60mlの4N塩酸のジオキサン溶液に溶解して、溶液を20℃で16時間攪拌する。蒸発後、従来の精製を行い、2-ブチル-7-メチル-3- (2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (融点250℃、分解) を得る。MS (FAB) = 464。同様にして、次の化合物が得られる。

【0043】 2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンと「A」から、2-エチル-5, 7-ジメチル-3- (2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン、および後者とHCl/ジオキサンとから、2-エチル-5, 7-ジメチル-3- (2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (融点256℃) が、2-ブチル-5- (2-カルボキシベンジル) -4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン (「C」), 3-ベンジル-5- (2-ベンジルオキシカルボニルベンジル) -2-ブチル-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンの水素添加分解によって得られる) と「A」から、2-ブチル-5- (2-カルボキシベンジル) -4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3- (2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン、および後者とHCl/ジオキサンとから、2-ブチル-5- (2-カルボキシベンジル) -4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3- (2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンが、2-ブチル-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジンと

「A」から、2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3- (2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、および後者とHC1/ジオキサンとから、2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3- (2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジンが、2-ブチル-5-カルボキシメチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン (これは3-ベンジル-5-ベンジロキシカルボニルメチル-2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジンの水素添加分解によって得られる) と「A」とから、2-ブチル-5-カルボキシメチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3- (2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、および後者とHC1/ジオキサンとから、2-ブチル-5-カルボキシメチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3- (2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジンがそれぞれ得られる。

#### 【0044】実施例3

実施例2a)と同様にして、次のような化合物が5-ブロモメチル-2- (2-シアノフェニル) ベンゾフランを用いて得られる。

【0045】2-ブチル-3- (2- (2-シアノフェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -7-メチル-3H-イミダゾ [4、5-b] ピリジン、3- (2- (2-シアノフェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-エチル-5、7-ジメチル-3H-イミダゾ [4、5-b] ピリジン、2-ブチル-5- (2-カルボキシベンジル) -3- (2- (2-シアノフェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、2-ブチル-3- (2- (2-シアノフェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、2-ブチル-5-カルボキシメチル-3- (2- (2-シアノフェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン。

#### 【0046】実施例4

実施例2と同様にして、次のような化合物が3-ブロモ-5-ブロモメチル-2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフランを用いて一般式IIIで示される出発材料から得られる。

【0047】3- (3-ブロモ-2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4、5-b] ピリジン、および後者から、3- (3-ブロモ-2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4、5-b] ピリジン、3- (3-ブロモ-2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-エチル-5、7-ジメチル-3H-イミダゾ [4、5-b] ピリジン、および後者から、3- (3-ブロモ-2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-エチル-5、7-ジメチル-3H-イミダゾ [4、5-b] ピリジン、3- (3-ブロモ-2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-5- (2-カルボキシベンジル) -4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、および後者から、3- (3-ブロモ-2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-5- (2-カルボキシベンジル) -4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、3- (3-ブロモ-2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、および後者から、3- (3-ブロモ-2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、3- (3-ブロモ-2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-5- (2-カルボキシベンジル) -4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、3- (3-ブロモ-2- (2- (1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-5-カルボキシメチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン、および後者から、3- (3-ブロモ-2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-メチル-5-カルボキシメチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ [4、5-c] ピリジン。

#### 【0048】実施例5

実施例2a)と同様にして、2-ブチル-1 (または3) H-イミダゾ [4、5-b] ピリジンから次のような化合物を得る。

【0049】5-ブロモメチル-2- (2-ニトロフェニル) ベンゾフランを用いて、2-ブチル-3- (2- (2-ニトロフェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ [4、5-b] ピリジン、5-ブ

17

ロモメチル-2-(2-トリフルオロアセトアミドフェニル)ベンゾフランを用いて、2-ブチル-3-(2-(2-トリフルオロアセトアミドフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジン、5-ブロモメチル-2-(2-シアノフェニル)-3-フルオロベンゾフランを用いて、2-ブチル-3-(2-(2-シアノフェニル)-3-フルオロベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジン、5-ブロモメチル-3-クロロ-2-(2-エトキシカルボニルフェニル)ベンゾフランを用いて、2-ブチル-3-(3-クロロ-2-(2-エトキシカルボニルフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジン。

## 【0050】実施例6

1gの2-ブチル-3-(2-(2-メトキシカルボニルフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジン、12mlの2NのNaOH水溶液および48mlのエタノールの混合物を2時間煮沸して、次いで蒸発させる。HClでpH3に酸性化して、2-ブチル-3-(2-(2-カルボキシルフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジンを得て、これを濾過分離して、水で洗浄して乾燥する。

## 【0051】実施例7

420mgの2-ブチル-3-(2-(2-シアノフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-7-メチル-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジン、206mgのアジ化トリメチル錫および15mlのキシレンの混合物を96時間煮沸する。48時間後、さらに0.2gのアジ化トリメチル錫を加える。混合物を冷却して、エーテル化塩酸で処理して、蒸発させる。従来の方法で精製して、2-ブチル-7-メチル-3-(2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジン(融点250℃、分解)を得る。

【0052】対応するK塩を従来の方法でこれから得る。

## 【0053】実施例8

1gの2-ブチル-3-(2-(2-ニトロフェニル)\*ヨウ化メチルを用いて  
ヨウ化エチルを用いて  
ヨウ化イソプロピルを用いて  
臭化ブチルを用いて  
臭化tert-ブチルを用いて  
3-ブロモプロピオニトリルを用いて  
4-ブロモブチロニトリルを用いて  
プロモ酢酸メチルを用いて

5-メトキシカルボニルメチル-

3-ブロモプロピオン酸エチルを用いて

5-(2-エトキシカルボニルエチル)-

18

\*ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジンの30mlのエタノール溶液を1gのラネーNi上で20℃で常圧でH<sub>2</sub>の取り込みが止まるまで水素添加する。混合物を濾過して、蒸発させて、3-(2-(2-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-2-ブチル-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジンを得る。

## 【0054】実施例9

2.82gのトリフルオロメタンスルホン酸無水物の10mlの塩化メチレン溶液を、3.96gの3-(2-(2-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-2-ブチル-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジンおよび1.01gのトリエチルアミンの30mlの塩化メチレン溶液に-50~-60℃で滴下して加える。混合物を放置して20℃まで温めて、希酢酸に注ぎ、従来の精製の後、2-ブチル-3-(2-(2-トリフルオロメタンスルホンアミドフェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-b」ピリジンを得る。

## 【0055】実施例10

0.79gのクロロアセトニトリルの5mlのDMF溶液を7.07gの2-ブチル-3-(2-(2-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ「4、5-c」ピリジンおよび1.17gのカリウムtert-ブチラートの25ml DMF溶液に20℃で攪拌しながら滴下して加える。混合物をさらに20℃で30分間攪拌して、氷上に注ぎ、塩酸を加えてpHを6にして、混合物を従来の方法で精製して、2-ブチル-5-シアノメチル-3-(2-(2-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3H-イミダゾ「4、5-c」ピリジンを得る。

【0056】同様にして、次のような2-ブチル-3-(2-(2-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-5-R'-3H-イミダゾ「4、5-c」ピリジンを得る。

5-メチル-

5-エチル-

5-イソプロピル

5-ブチル-

5-tert-ブチル

5-(2-シアノエチル)-

5-(3-シアノプロピル)-

臭化ベンジルを用いて  
 臭化 o-フルオロベンジルを用いて  
     5- (o-フルオロベンジル) -  
 臭化 m-フルオロベンジルを用いて  
     5- (m-フルオロベンジル) -  
 臭化 p-フルオロベンジルを用いて  
     5- (p-フルオロベンジル) -  
 臭化 o-クロロベンジルを用いて  
     5- (o-クロロベンジル) -  
 臭化 m-クロロベンジルを用いて  
     5- (m-クロロベンジル) -  
 臭化 p-クロロベンジルを用いて  
     5- (p-クロロベンジル) -  
 臭化 o-ブロモベンジルを用いて  
     5- (o-ブロモベンジル) -  
 臭化 m-ブロモベンジルを用いて  
     5- (m-ブロモベンジル) -  
 臭化 p-ブロモベンジルを用いて  
     5- (p-ブロモベンジル) -  
 臭化 p-メチルベンジルを用いて  
     5- (p-メチルベンジル) -  
 臭化 o-トリフルオロメチルベンジルを用いて  
     5- (o-トリフルオロメチルベンジル) -  
 臭化 m-トリフルオロメチルベンジルを用いて  
     5- (m-トリフルオロメチルベンジル) -  
 臭化 p-トリフルオロメチルベンジルを用いて  
     5- (p-トリフルオロメチルベンジル) -  
 臭化 o-メトキシカルボニルベンジルを用いて  
     5- (o-メトキシカルボニルベンジル) -  
 臭化 m-メトキシカルボニルベンジルを用いて  
     5- (m-メトキシカルボニルベンジル) -  
 臭化 p-メトキシカルボニルベンジルを用いて  
     5- (p-メトキシカルボニルベンジル) -  
 臭化 o-シアノベンジルを用いて  
     5- (o-シアノベンジル) -  
 臭化 m-シアノベンジルを用いて  
     5- (m-シアノベンジル) -  
 臭化 p-シアノベンジルを用いて  
     5- (p-シアノベンジル) -  
 臭化 o-ニトロベンジルを用いて  
     5- (o-ニトロベンジル) -  
 臭化 m-ニトロベンジルを用いて  
     5- (m-ニトロベンジル) -  
 臭化 p-ニトロベンジルを用いて  
     5- (p-ニトロベンジル) -  
 臭化 o-トリフルオロアセトアミドベンジルを用いて  
     5- (o-トリフルオロアセトアミドベンジル) -  
 臭化 m-トリフルオロアセトアミドベンジルを用いて  
     5- (m-トリフルオロアセトアミドベンジル) -  
 臭化 p-トリフルオロアセトアミドベンジルを用いて

5-ベンジルー

5-(p-トリフルオロアセトアミドベンジル) -  
 臭化o-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジルを用いて  
 5-(o-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -  
 臭化m-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジルを用いて  
 5-(m-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -  
 臭化p-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジルを用いて  
 5-(p-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -

## 実施例11

実施例2b)と同様にして、次のような2-ブチル-

\*-5-イルメチル)-5-R<sup>4</sup>-3H-イミダゾ「4、  
 5-c」ピリジンを実施例10に記載の化合物から得

4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3-(2-(2-(1 10

H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン\*

5-シアノメチル-  
 5-メチル-  
 5-エチル-  
 5-イソプロピル-  
 5-ブチル-  
 5-tert-ブチル-  
 5-(2-シアノエチル)-  
 5-(3-シアノプロピル)-  
 5-メトキシカルボニルメチル-(および5-カルボキシメチル-)  
 5-(2-エトキシカルボニルエチル)-[および5-(2-カルボキシエチル)-]  
 5-ベンジル-  
 5-(o-フルオロベンジル)-  
 5-(m-フルオロベンジル)-  
 5-(p-フルオロベンジル)-  
 5-(o-クロロベンジル)-  
 5-(m-クロロベンジル)-  
 5-(p-クロロベンジル)-  
 5-(o-ブロモベンジル)-  
 5-(m-ブロモベンジル)-  
 5-(p-ブロモベンジル)-  
 5-(p-メチルベンジル)-  
 5-(o-トリフルオロメチルベンジル)-  
 5-(m-トリフルオロメチルベンジル)-  
 5-(p-トリフルオロメチルベンジル)-  
 5-(o-メトキシカルボニルベンジル)-[および5-(o-カルボキシベンジル)-]  
 5-(m-メトキシカルボニルベンジル)-[および5-(m-カルボキシベンジル)-]  
 5-(p-メトキシカルボニルベンジル)-[および5-(p-カルボキシベンジル)-]  
 5-(o-シアノベンジル)-  
 5-(m-シアノベンジル)-  
 5-(p-シアノベンジル)-  
 5-(o-ニトロベンジル)-  
 5-(m-ニトロベンジル)-  
 5-(p-ニトロベンジル)-  
 5-(o-トリフルオロアセトアミドベンジル)-  
 5-(m-トリフルオロアセトアミドベンジル)-

- 5-(p-トリフルオロアセトアミドベンジル) -
- 5-(o-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -
- 5-(m-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -
- 5-(p-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -

## 実施例12

実施例10と同様にして、次のような3-(3-プロモ  
-2-(2-(1-トリフェニルメチル-1H-テトラ  
ゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル  
メチル)-2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4-オキシ  
-5-R'-3H-イミダゾ「4、5-c」ピリジン

\*を、3-(3-プロモ-2-(2-(1-トリフェニル  
メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)ベ  
ンゾフラン-5-イルメチル)-2-ブチル-4、5-  
ジヒドロ-4-オキシ-3H-イミダゾ「4、5-c」  
ピリジンとクロロアセトニトリルまたは該実施例に記載  
\*10 の他のアルキル化剤との反応によって得る。

- 5-クロロメチル-
- 5-メチル-
- 5-エチル-
- 5-イソプロピル-
- 5-tert-ブチル-
- 5-(2-シアノエチル) -
- 5-(3-シアノプロピル) -
- 5-メトキシカルボニルメチル) -
- 5-(2-エトキシカルボニルエチル) -
- 5-ベンジル-
- 5-(o-フルオロベンジル) -
- 5-(m-フルオロベンジル) -
- 5-(p-フルオロベンジル) -
- 5-(o-クロロベンジル) -
- 5-(m-クロロベンジル) -
- 5-(p-クロロベンジル) -
- 5-(o-プロモベンジル) -
- 5-(m-プロモベンジル) -
- 5-(p-プロモベンジル) -
- 5-(p-メチルベンジル) -
- 5-(o-トリフルオロメチルベンジル) -
- 5-(m-トリフルオロメチルベンジル) -
- 5-(p-トリフルオロメチルベンジル) -
- 5-(o-メトキシカルボニルベンジル) -
- 5-(m-メトキシカルボニルベンジル) -
- 5-(p-メトキシカルボニルベンジル) -
- 5-(o-シアノベンジル) -
- 5-(m-シアノベンジル) -
- 5-(p-シアノベンジル) -
- 5-(o-ニトロベンジル) -
- 5-(m-ニトロベンジル) -
- 5-(p-ニトロベンジル) -
- 5-(o-トリフルオロアセトアミドベンジル) -
- 5-(m-トリフルオロアセトアミドベンジル) -
- 5-(p-トリフルオロアセトアミドベンジル) -
- 5-(o-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -
- 5-(m-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -
- 5-(p-トリフルオロメチルスルホンアミドベンジル) -

## 実施例13

実施例2b)と同様にして、次のような3-(3-プロ

モ-2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)フ  
50 エニル)ベンゾフラン-5-イルメチル)-2-ブチル

ー4、5ージヒドロー4ーオキソー5ーR<sup>4</sup>ー3Hーイ \* 化合物から得る。  
ミダゾ「4、5ーc」ピリジンを実施例12に記載の化\*

5ーシアノメチルー  
5ークロロメチルー  
5ーメチルー  
5ーエチルー  
5ーイソプロピルー  
5ーtertーブチルー  
5ー(2ーシアノエチル)ー  
5ー(3ーシアノプロピル)ー  
5ーメトキシカルボニルメチルー (および5ーカルボキシメチルー)  
5ー(2ーエトキシカルボニルエチル)ー [および5ー(2ーカルボキシエチル)ー]  
5ーベンジルー  
5ー(oーフルオロベンジル)ー  
5ー(mーフルオロベンジル)ー  
5ー(pーフルオロベンジル)ー  
5ー(oークロロベンジル)ー  
5ー(mークロロベンジル)ー  
5ー(pークロロベンジル)ー  
5ー(oーブロモベンジル)ー  
5ー(mーブロモベンジル)ー  
5ー(pーブロモベンジル)ー  
5ー(pーメチルベンジル)ー  
5ー(oートリフルオロメチルベンジル)ー  
5ー(mートリフルオロメチルベンジル)ー  
5ー(pートリフルオロメチルベンジル)ー  
5ー(oーメトキシカルボニルベンジル)ー [および5ー(oーカルボキシベンジル)ー]  
5ー(mーメトキシカルボニルベンジル)ー [および5ー(mーカルボキシベンジル)ー]  
5ー(pーメトキシカルボニルベンジル)ー [および5ー(pーカルボキシベンジル)ー]  
5ー(oーシアノベンジル)ー  
5ー(mーシアノベンジル)ー  
5ー(pーシアノベンジル)ー  
5ー(oーニトロベンジル)ー  
5ー(mーニトロベンジル)ー  
5ー(pーニトロベンジル)ー  
5ー(oートリフルオロアセトアミドベンジル)ー  
5ー(mートリフルオロアセトアミドベンジル)ー  
5ー(pートリフルオロアセトアミドベンジル)ー  
5ー(oートリフルオロメチルスルホンアミドベンジル)ー  
5ー(mートリフルオロメチルスルホンアミドベンジル)ー  
5ー(pートリフルオロメチルスルホンアミドベンジル)ー

#### 実施例14

1gの2ーブチルー4、5ージヒドロー5ー(oーニトロベンジル)ー4ーオキソー3ー(2ー(2ー(1Hーテトラゾールー5ーイル)フェニル)ベンゾフランー5ーイルメチル)ー3Hーイミダゾ「4、5ーc」ピリジ

ンの20mlのメタノール溶液を0.3gの5%の木炭上Pdの上で20℃で常圧で計算されたH<sub>2</sub>量を取り込まれるまで水素添加する。触媒を濾過除去して、濾過液を蒸発させて、5ー(oーアミノベンジル)ー2ーブチルー4、5ージヒドロー4ーオキソー3ー(2ー(2ー

(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -3H-イミダゾ「4、5-c」ピリジンを得る。

【0057】次のような2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4-オキソ-3-(2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル)-3H-イミダゾ「4、5-c」ピリジン、すなわち

5-(m-アミノベンジル) -

5-(p-アミノベンジル) -、

または次のような3-(3-プロモ-2-(2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル) ベンゾフラン-5-イルメチル) -2-ブチル-4、5-ジヒドロ-4\*

一般式Iの活性成分

微結晶セルロース

乳糖

トウモロコシ澱粉

ステアリン酸マグネシウム

微細分割二酸化ケイ素

実施例B：ハードゼラチンカプセル

二部から成る従来のハードゼラチンカプセルのそれぞれ※

一般式Iの活性成分

乳糖

セルロース

ステアリン酸マグネシウム

実施例C：ソフトゼラチンカプセル

従来のソフトゼラチンカプセルに50mgの活性成分および250mgのオリーブオイルからなる混合物をそれぞれ充填する。

【0062】実施例D：アンプル

200gの一般式Iの活性成分を2kgのプロパン-1、2-ジオールに溶解した溶液を水で10リットルに★

\*-オキソ-4H-イミダゾ「4、5-c」ピリジン、すなわち

5-(o-アミノベンジル) -

5-(m-アミノベンジル) -

5-(p-アミノベンジル) -、

を、実施例11または13のそれぞれに記載の対応するニトロ化合物の水素添加によって得る。

【0058】以下の実施例は、一般式Iまたはそれらの塩の活性成分を含む薬剤調製物に関する。

10 【0059】実施例A：錠剤および被覆錠剤

以下の組成の錠剤を、従来の方法で打錠して製造する。必要に応じて、従来の方法で糖衣錠にする。

【0060】

100 mg

278.8 mg

110 mg

11 mg

5 mg

0.2 mg

20※に次の組成成分を充填する。

【0061】

100 mg

150 mg

50 mg

6 mg

★して、各アンプルが20mgの活性成分を含むようにアンプルに充填する。

【0063】実施例E：経口投与用の水懸濁液

水懸濁液を従来の方法で調製する。単位投与量(5ml)は100mgの活性成分、100mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、5ml安息香酸ナトリウムおよび100mgのソルビトールを含む。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>5</sup>

A61K 31/435

識別記号

ABX

AEH

庁内整理番号

7252-4C

F I

技術表示箇所

(72)発明者 ヴェルナー メデルスキ

ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシ

ュタットフランクフルター シュトラーセ

250

(72)発明者 ホルスト ユラシク

ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシ

ュタットフランクフルター シュトラーセ

250

(72)発明者 ノルベルト バイアー

ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシ

ュタットフランクフルター シュトラーセ

250

(72)発明者 ピエール シェリンク

ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシ

ュタットフランクフルター シュトラーセ

250



(72)発明者 インゲボルク リュス  
ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシュ  
タットフランクフルター シュトラッセ  
250

(72)発明者 クラウス-オットー ミンク  
ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルムシュ  
タットフランクフルター シュトラッセ  
250